

Perifere en centrale processen en de invloed hiervan op vermoeidheid tijdens inspanning

Irene M. Essink, Channa E. van der Weele

Samenvatting

Introductie: Dit artikel gaat over perifere en centrale vermoeidheid en de mogelijkheden om deze bij gezonde mensen tijdens inspanning tegen te gaan. Naar het fenomeen vermoeidheid is de laatste jaren veel onderzoek gedaan. Hierbij is de oude theorie van Meyerhoff en Hill, waarbij melkzuur de oorzaak is van vermoeidheid, ontkracht. Doel van dit verklarende review is inzicht geven in de nieuwe theorie en verklaren hoe hiermee de vermoeidheid, centraal of perifeer, tegengegaan kan worden.

Methode: Er is gezocht in zoekmachines van PubMed, Cochrane en PEDro. Gebruikte zoektermen: fatigue, peripheral, central, training, stimulation, exercise, performance, central governor model of een combinatie van deze termen. In-/exclusiecriteria: artikelen gepubliceerd van 2003 tot 2008 werden gebruikt. Onderzoeken in gebruikte artikelen betreffen mensen zonder pathologie. Een onderzoek werd significant gevonden bij $P \leq 0,05$.

Kern: Lactaat gaat verzuring tegen. Daarnaast dient lactaat als belangrijke energiebron en helpt het bij de wondgenezing. Zuur komt niet vrij bij de productie van lactaat, maar bij de hydrolyse van ATP. Het kan ook de vermoeidheid, ontstaan door ophoping van kalium in het interstitium, tegengaan door het verminderen van de permeabiliteit voor chloride-ionen. Inspanning zorgt voor een hogere concentratie circulerende catecholamines in het bloed, deze kunnen de Na^+/K^+ -pomp stimuleren. Stimulatie van de Na^+/K^+ -pomp gaat perifere vermoeidheid, die door een hoge kaliumconcentratie wordt veroorzaakt, ook tegen. Van centrale vermoeidheid is nog niet bekend hoe het precies werkt. Wel bestaan er verschillende modellen die een verklaring voor centrale vermoeidheid weergeven. Ook centrale vermoeidheid is tegen te gaan. Bijvoorbeeld door het verlagen van het serotoninegehalte, door het inspuiten van een extract van *Acanthopanax senticosus* op water basis.

Discussie/conclusie: Er zijn mogelijkheden om perifere en centrale vermoeidheid tegen te gaan, door het stimuleren van de Na^+/K^+ -pomp of het remmen van de serotonine productie, maar ook door training en feedforward. Er zijn verschillende centrale vermoeidheidsmodellen die nog wetenschappelijk onderzocht moeten worden. Ook moet het onderzoek, naar onze mening, uitgebreid worden met grotere groepen en op mensen worden toegepast. Daarnaast moet worden onderzocht of er geen ernstige bijwerkingen zijn. Vervolgonderzoek kan gericht worden op het behandelen van aandoeningen waarbij ernstige vermoeidheid optreedt.

Introductie

Vermoeidheid is de laatste jaren een veel besproken fenomeen. Maar wat is nu precies vermoeidheid? Dr. W.G. Burgerhout geeft in zijn reeks artikelen "Afscheid van melkzuur, deel I, II & III"^{1,2,3} de volgende definities:

"Als de hersenen en het ruggenmerg er niet meer in slagen om de prikelfrequentie op peil te houden, spreekt men van centrale vermoeidheid."

*Zit de beperking in de spier, inclusief de prikkel-overdracht in de motorische eindplaat, dan spreekt men van perifere vermoeidheid."*⁴

Het recente onderzoek naar vermoeidheid tijdens inspanning is de aanleiding voor ons artikel. Bio-chemicus O.F. Meyerhoff en spierfysioloog A.V. Hill hebben in 1922 een Nobelprijs gekregen voor het ontrafelen van de glycolyse. De verzuringstheorie, die hier een onderdeel van is, wordt in dit artikel ontkracht. De theorie van Meyerhoff en Hill is gebaseerd op de waarneming dat tijdens de anaerobe verbranding een stijging van lactaat- en waterstofionen plaatsvindt. Zij namen aan dat lactaat (melk) en waterstof (zuur) samen melkzuur vormen. Dit melkzuur zou zorgen voor een denaturatie van eiwitten en enzymen. Actine- en myosinefilamenten zijn voorbeelden van eiwitten. Door denaturatie zouden deze niet meer kunnen con-

¹ Burgerhout, 2008, I

² Burgerhout, 2008, II

³ Burgerhout, 2008, III

⁴ Burgerhout, 2008, II

traheren. Als gevolg hiervan zou vermoeidheid ontstaan.^{5,6}

Uit recent onderzoek blijkt dat lactaat en zuur tijdens verschillende processen ontstaan.⁷ Wanneer de aerobe verbranding van pyruvaat in de mitochondriën tekortschiet, wordt er overgegaan op de anaerobe verbranding. Bij de anaerobe verbranding wordt pyruvaat omgezet naar lactaat. Bij de productie van lactaat komt geen zuur vrij.^{8,9} Zuur komt vrij bij de hydrolyse van adeninetrifosfaat (ATP).¹⁰ Lactaat en zuur komen vrij bij verschillende processen en vormen samen geen melkzuur. Lactaat heeft voor zover bekend alleen positieve effecten.^{11,12} Zuur blijkt ook positieve effecten te hebben en kan de perifere vermoeidheid tegen gaan,^{13,14} hier wordt later in dit artikel nader op ingegaan.

Naast perifere vermoeidheid is er ook sprake van centrale vermoeidheid. Centrale vermoeidheid is een algemeen begrip en wordt op verschillende manieren omschreven. Eén voorbeeld van een omschrijving werd al genoemd, andere voorbeelden zijn: "centrale vermoeidheid is het mislukken van activering"¹⁵ of "centrale vermoeidheid is het homeostatisch falen in de hersenen door het ontstaan van giftige concentraties neurotransmitter of het vrijkomen van andere neurochemicaliën".¹⁶

Er zijn verschillende modellen beschreven over centrale vermoeidheid. In dit artikel bespreken we vijf modellen:¹⁷

- cardiovasculaire/anaerobe model;
- energy supply/energy depletion model;
- psychologische motivatie model;
- neuromusculaire model;
- Central Governor Model.

De overeenkomst tussen de modellen is dat de hersenen uiteindelijk de spieren aansturen.

De vraagstelling waar het in dit artikel om draait is:

"Wat zijn de mogelijkheden om perifere en/of centrale vermoeidheid tegen te gaan tijdens inspanning bij gezonde mensen?"

Naar aanleiding van de verschillende vermoeidheidstheorieën rijst de vraag hoe deze vermoeidheid uitgesteld kan worden. Dit artikel vormt een overzicht van verschillende onderzoeken waarbij het effect van lichaamseigen processen, het stimulerende effect van bepaalde middelen en training, op het prestatievermogen is onderzocht. De vraagstelling is niet verder gespecificeerd omdat het onderzoek hiernaar nog in de kinderschoenen staat. Ieder onderzoek dat is gebruikt belicht slechts een klein deel van het antwoord op de vraagstelling.

In dit artikel vindt u een overzichtelijke uiteenzetting van mogelijke toepassingen om vermoeidheid, in centrale of perifere vorm, tegen te gaan.

Methode

Er is gezocht in zoekmachines van PubMed, Cochrane en PEDro. De volgende zoektermen zijn gebruikt: fatigue, peripheral, central, training, stimulation, exercise, performance, central governor model of een combinatie van deze termen. In-/exclusiecriteria: wij hebben artikelen gebruikt die gepubliceerd zijn van 2003 tot 2008. Onderzoeken in gebruikte artikelen betreffen mensen zonder pathologie. Een onderzoek werd significant gevonden bij $P \leq 0,05$.

Perifere vermoeidheid

Het effect van lactaat op vermoeidheid

Wanneer er meer energie nodig is dan in de mitochondriën geproduceerd kan worden, wordt er overgeschakeld op de anaerobe verbranding. Deze reactie, de omzetting van pyruvaat naar lactaat, vindt plaats onder invloed van het enzym lactaat dehydrogenase (LDH). Dit is weergegeven in figuur 1. Uit deze reactie blijkt dat een vrije H^+ -ion en het H^+ -en van de NADH worden opgenomen door de pyruvaat. Hierdoor ontstaat lactaat. De NAD^+ die

⁵ Allen, D. en Westerblad, H., 2004

⁶ Philp et al., 2005

⁷ Robergs et al., 2004

⁸ Juel et al., 2004 uit Robergs et al., 2004

⁹ Faria et al., 2005

¹⁰ Robergs et al., 2004

¹¹ Robergs et al., 2004

¹² Faria et al., 2005

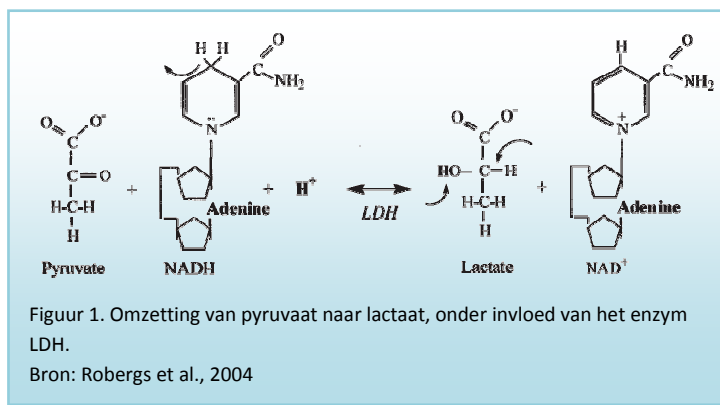
¹³ Pedersen et al., 2004

¹⁴ Pedersen et al., 2005

¹⁵ Jubeau et al., 2007

¹⁶ Noakes et al., 2007

¹⁷ Abbiss en Laursen, 2005



overblijft na deze reactie kan ook weer een H^+ -ion opnemen.^{18,19}

Lactaat kan als energiebron gebruikt worden in andere delen van het lichaam, zoals het hart, andere aerobisch werkende spieren en de hersenen.²⁰ Hierdoor worden andere energiebronnen, zoals glucose, uitgespaard die weer als brandstof kunnen dienen in anaerobisch werkende spieren.²¹ Ook kan lactaat in de lever omgezet worden naar glucose. Dit wordt ook wel de Cori-cyclus genoemd. Dit werd aangetoond door G.T. Cori-Radnitz en haar echtgenoot C.F. Cori in 1929 en in 1933.²²

Om naar andere delen van het lichaam getransporteerd te kunnen worden, moet het lactaat eerst de cel verlaten. Dit gebeurt doordat een lactaat en een proton (H^+) aan een transporteiwit, genaamd monocarboxylaat transporter (MCT) gebonden worden.^{23,24,25}

In het verleden werd gedacht dat lactaat een afvalstof was, en vermoeidheid teweeg bracht. Zoals in het volgende voorbeeld van P. Pfitzinger en P.S. Douglas. Zij dachten dat wanneer je harder gaat rennen de lactaatdrempel overschreden wordt. Zo zou de lactaatpiegel in spieren en bloed stijgen, waardoor de enzymen van de energieproductie gedeactiveerd worden. Dit proces zou tot gevolg hebben dat men langzamer gaat rennen of zelfs moet stoppen. R. Tucker heeft, door middel van een analyse bij topatleten, aangetoond dat deze

gedachte niet klopt, aangezien atleten vaak nog een eindsprint in zetten.²⁶

Overigens is gebleken dat lactaat, naast alle effecten op inspanning, ook erg belangrijk is bij de wondgenezing.²⁷

Het effect van H^+ op vermoeidheid

Zuur ontstaat bij de hydrolyse van ATP en niet zoals gedacht werd bij de productie van lactaat.²⁸ In figuur 2 is weergegeven hoe de hydrolyse van ATP er uit ziet. Dit betekent dat telkens als er energie vrijkomt er ook zuur ontstaat. Toch vindt er geen verzuring plaats tijdens aerobe inspanning. Dit komt omdat alle protonen die vrijkomen, weggevangen worden door transporteiwitten, zoals Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD^+). Buiten de mitochondriën vindt er wel opstapeling van protonen plaats. Dit wordt gedeeltelijk ondervangen door de productie en het transport van lactaat de cel uit. Hier vindt dus wel verzuring plaats,²⁹ maar dit heeft ook positieve kanten. Zoals in de introductie al naar voren kwam heeft zuur niet alleen negatieve effecten, het gaat perifere vermoeidheid zelfs tegen. Om te begrijpen hoe zuur de vermoeidheid tegengaat, is het belangrijk om te weten hoe een actiepotentiaal werkt.

Binnenin de cel zijn voornamelijk kaliumionen (K^+) en negatief geladen eiwitten aanwezig. Buiten de cel bevinden zich vooral natrium- en chloride-ionen (Na^+ en Cl^-). In totaal is de membraanpotentiaal binnen de cel negatief en buiten de cel positief. Als de cel geprikkeld wordt stroomt de Na^+ de cel in tot de prikeldrempel wordt bereikt. De instroom wordt dan nog groter tot de cel gedepolariseerd is. Vervolgens treedt de repolarisatiefase op waarbij er K^+ de cel uitstroomt. Door de Na^+/K^+ -pomp herstelt het evenwicht zich weer.

Bij een hoge activiteit van spieren schiet de capaciteit van de Na^+/K^+ -pomp tekort en hoopt zich een grote hoeveelheid K^+ op in het interstitium. De K^+ zorgt voor een depolarisatie van de Na^+ -kanalen

¹⁸ Robergs et al., 2004

¹⁹ Brooks, 1986, 1999 uit Philp et al., 2005

²⁰ Brooks, 2000, 2002 uit Hansen et al., 2005

²¹ Robergs et al., 2004

²² Philp et al., 2005

²³ Robergs et al., 2004

²⁴ Philp et al., 2005

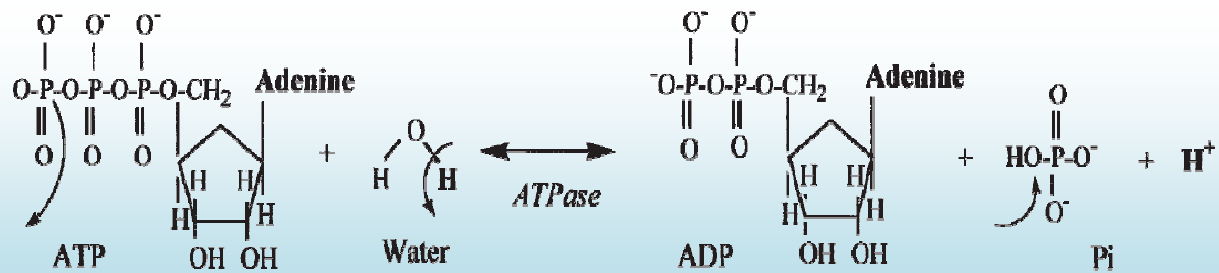
²⁵ Faria et al., 2005

²⁶ Noakes et al., 2007

²⁷ Trabold et al., 2003 uit Philp et al., 2005

²⁸ Robergs et al., 2004

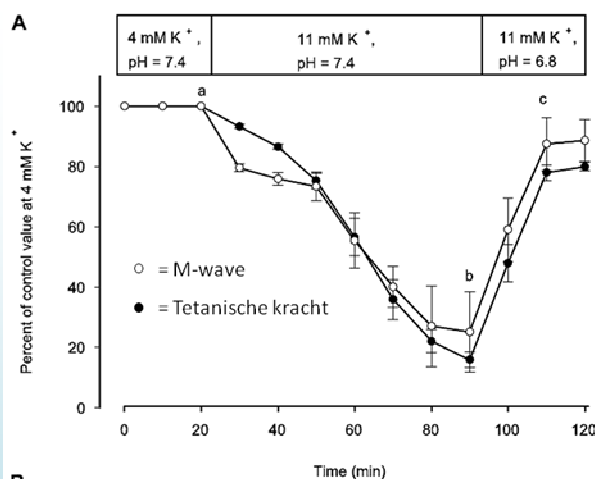
²⁹ Robergs et al., 2004



Figuur 2. Hydrolyse van ATP
Bron: Robergs et al., 2004

waardoor deze inactief worden. Hierdoor komt minder snel een actiepotentiaal tot stand.

Pedersen et al., hebben in 2004 een studie op extensor digitorum longus (EDL) spieren van ratten gedaan. Deze spieren waren door een hoge $[K^+]$ gedepolariseerd. Uit deze studie blijkt dat bij een lage pH-waarde ($pH=6.6$) een significant lager verlies van tetanische kracht optreedt ten opzichte van de controle groep waarbij de pH-waarde 7.1 was ($P<0,05$, $n=10$). Deze resultaten waren er alleen bij aanwezigheid van Cl^- in het cytoplasma en in het T-tubulair systeem. Het zuur zorgde voor een vermindering van de permeabiliteit voor Cl^- , zodat er een kleinere stroom van Na^+ de cel in hoefde om een actiepotentiaal te genereren.³⁰



Figuur 3. In deze grafiek is weergegeven dat bij 4 mM K^+ en een neutrale pH-waarde ($pH=7,4$), de tetanische kracht 100% is. Als de hoeveelheid K^+ verhoogd wordt naar 11 mM, daalt de tetanische kracht naar 15% ten opzichte van de controlegroep. Als vervolgens de pH-waarde daalt naar 6,8 neemt de tetanische kracht weer toe tot ongeveer 80%.

Bron: Pedersen 2005

In 2005 deden Pedersen et al. een soortgelijk experiment, maar nu uitgevoerd op de musculus soleus van ratten. Ook hier bleek een verhoging van $[K^+]$ bij een normale pH een verlies van tetanische kracht (85%) tot gevolg te hebben. Dit krachtverlies weten zij aan een verminderde prikkelbaarheid van de spieren omdat de actiepotentiaal (m-wave) een vergelijkbare vermindering ondervond. Na het verlagen van de pH naar 6.8, door een verhoging van het koolstofdioxide- (CO_2) gehalte, vond er een bijna volledig herstel van tetanische kracht en van de actiepotentiaal plaats. Zie figuur 3.

In hetzelfde onderzoek werd nog een ander experiment uitgevoerd. Dit experiment liet zien dat verlaging van de pH-waarde, $pH=7.4$ naar 6.8, leidt tot een vermindering van de permeabiliteit voor Cl^- -ionen met 46% ($P<0.01$). De verzuring vond plaats door verhoging van de CO_2 concentratie in een gasmengsel: van 5% CO_2 en 95% O_2 naar 24% CO_2 en 76% O_2 .³¹

Het effect van de Na^+/K^+ -pomp op vermoeidheid

Zoals al eerder beschreven in dit artikel en meerdere malen bewezen in andere onderzoeken is ophoping van K^+ in het interstitium één van de oorzaken van spiervermoeidheid. Hoge inspanning is de oorzaak van deze ophoping van K^+ .^{32,33,34} Stimulatie van de Na^+/K^+ -pomp beschermt de prikkelbaarheid van de spiervezels.³⁵

In het artikel van Hansen et al. uit 2005 wordt het onderzoek beschreven naar het effect van bepaalde stoffen op het contractievermogen van fast-

³¹ Pedersen et al., 2005

³² Pedersen et al., 2004

³³ Pedersen et al., 2005

³⁴ Fenn et al., 1936 en Hnik et al., 1976 uit Hansen et al., 2005

³⁵ Hicks et al., 1989 uit Hansen et al., 2005

³⁰ Pedersen et al., 2004

	Tetanische kracht EDL	Tetanische kracht soleus
4 mM K ⁺	100%	100%
11 mM K ⁺	X	25%
13 mM K ⁺	23%	X
11 mM K ⁺ + salbutamol	X	93%
13 mM K ⁺ + salbutamol	83%	X

Figuur 4. In deze tabel staat weergegeven dat bij zowel de EDL als de soleus spieren van ratten, de tetanische kracht vermindert door verhoging van de [K⁺]. Na toevoeging van salbutamol vindt er herstel van de tetanische kracht plaats.
Bron gegevens: Hansen et al., 2005

twitch spieren van ratten. Deze spieren waren blootgesteld aan een hoge [K⁺].³⁶ β 2-agonisten zoals salbutamol stimuleren de Na⁺/K⁺-pomp³⁷ en beschermen zo de prikkelbaarheid van spiervezels.³⁸ In EDL-spieren gaf een verhoging van de [K⁺] van 4 mM naar 13 mM een vermindering van tetanische kracht tot 23% ten opzichte van de controlegroep. Na toevoeging van salbutamol vond er herstel van de tetanische kracht plaats tot 83% ten opzichte van de controlegroep. In de m. soleus gaf een verhoging van [K⁺] van 4 mM naar 11 mM een vermindering van tetanische kracht tot 25% ten opzichte van de controlegroep. Na toevoeging van salbutamol was er herstel van tetanische kracht tot 93% (figuur 4).³⁹

Intensieve inspanning zorgt ook voor een verhoging van de concentratie circulerende catecholamines.⁴⁰ Deze kunnen het verlagende effect van een hoge [K⁺] op spiercontractiliteit tegengaan.⁴¹ Uit eerder onderzoek van Clausen et al. uit 2003⁴² blijkt dat de Na⁺/K⁺-pomp in soleus spieren ook gestimuleerd kan worden door andere stoffen. Dit kan door rat Calcitonin Gene-Related Peptide (rCGRP, een eiwit dat onder andere de Na⁺/K⁺-pomp

kan stimuleren) en door catecholamines zoals adrenaline en noradrenaline.

Uit het onderzoek van Hansen et al. 2005, blijkt dat EDL-spieren, waarvan de tetanische kracht tot 25-35% verminderd werd, een significante twee tot drie keer zo grote hoeveelheid kracht terug kregen na toevoeging van afzonderlijk elk van die drie componenten. Het verminderen van de tetanische kracht werd bereikt door de [K⁺] te verhogen tot 13 mM, (zie figuur 5)⁴³

Stimulatie van de Na⁺/K⁺-pomp kan, bij rattenspieren en in vitro, dus perifere vermoeidheid tegengaan.

McKenna et al. hebben in 2006 een onderzoek gedaan naar het verminderen van perifere vermoeidheid bij mensen. Ook hier werd de Na⁺/K⁺-pomp gestimuleerd om de vermoeidheid tegen te gaan. In dit onderzoek werd N-acetylcysteïne (NAC) gebruikt om de Na⁺/K⁺-pomp te stimuleren.⁴⁴ NAC is een niet-specifieke antioxidant dat Reactive Oxygen Species (ROS), zoals vrije radicalen, wegvangt. De ROS kunnen voor een daling van de activiteit van de Na⁺/K⁺-pomp zorgen.⁴⁵ Dit onderzoek is een dubbelblind, gerandomiseerd, crossover design, uitgevoerd op acht goedgetrainde mannen. Ze ondergingen een langdurige inspanning nadat ze NAC of Saline (controlegroep), met een infuus, toegediend hadden gekregen. Gedurende de test werd er steeds NAC of Saline bijgespoten om een gelijke concentratie te behouden. Eerst werd er 45

Stoffen	Tetanische kracht <u>voor</u> toevoeging stof (13 mM K ⁺)	Tetanische kracht <u>na</u> toevoeging stof (13 mM K ⁺)	P waarde
rCGRP	25 % ± 6	63 % ± 9	<0.02
Adrenaline	35 % ± 4	83 % ± 3	<0.01
Noradrenaline	27 % ± 10	84 % ± 2	<0.001

Figuur 5. Bij een verlaagde tetanische kracht door een hoge [K⁺] heeft toevoeging van rCGRP, adrenaline of noradrenaline krachttherstel tot gevolg.
Bron gegevens: Hansen et al., 2005

³⁶ Hansen et al., 2005

³⁷ Clausen et al., 1977 en Pfliegler et al., 1983 uit Hansen et al., 2005

³⁸ Hicks et al., 1989 uit Hansen et al., 2005

³⁹ Hansen et al., 2005

⁴⁰ Galbo et al., 1976 uit Hansen et al., 2005

⁴¹ Clausen et al., 1993 uit Hansen et al., 2005

⁴² Clausen et al., 2003 uit Hansen et al., 2005

⁴³ Hansen et al., 2005

⁴⁴ McKenna et al., 2006

⁴⁵ Medved et al., 2004 uit McKenna et al., 2006

minuten gefietst op 71% VO_{2max} , daarna op 92% van de VO_{2max} . Ze konden daarbij zelf aangeven wanneer ze te moe waren om door te gaan.

De tijd totdat de vermoeidheid intrad was bij de groep die NAC kreeg 26% langer ($P < 0.05$). De daling van de activiteit van de Na^+/K^+ -pomp, gedurende de inspanning, was minder bij de groep die NAC kreeg.⁴⁶

De proefpersonen die NAC toegediend kregen, werden minder snel moe, dit komt waarschijnlijk doordat de Na^+/K^+ -pomp langer een hogere activiteit had.

Centrale vermoeidheid

De oorzaak van vermoeidheid kan zowel perifeer als centraal gezocht worden. Vermoeidheid moet dan ook als een complex fenomeen worden gezien.⁴⁷ Hoe het precies in elkaar zit is nog niet wetenschappelijk aangetoond. Wel zijn er verschillen-

de modellen opgesteld die de vermoeidheid zouden kunnen verklaren. Zo hebben C.R. Abbiss en P.B. Laursen tien modellen beschreven en vergeleken.⁴⁸ Het blijkt dat alle modellen over vermoeidheid aan elkaar gerelateerd zijn. Er zijn modellen die meer gericht zijn op perifere vermoeidheid maar deze zijn wel gekoppeld aan centrale vermoeidheid. Hierna beschrijven we enkele modellen.

Cardiovasculaire/anaerobe model

Het cardiovasculaire/anaerobe model verklaart de vermoeidheid door zowel de beperkte toevoer van zuurstofrijk bloed naar de spieren, als het onvoldoende afvoeren van opgehoopte metabolieten zoals zuur en lactaat doordat het hart tekort schiet. Dit model is gerelateerd aan het energy supply/energy depletion model.

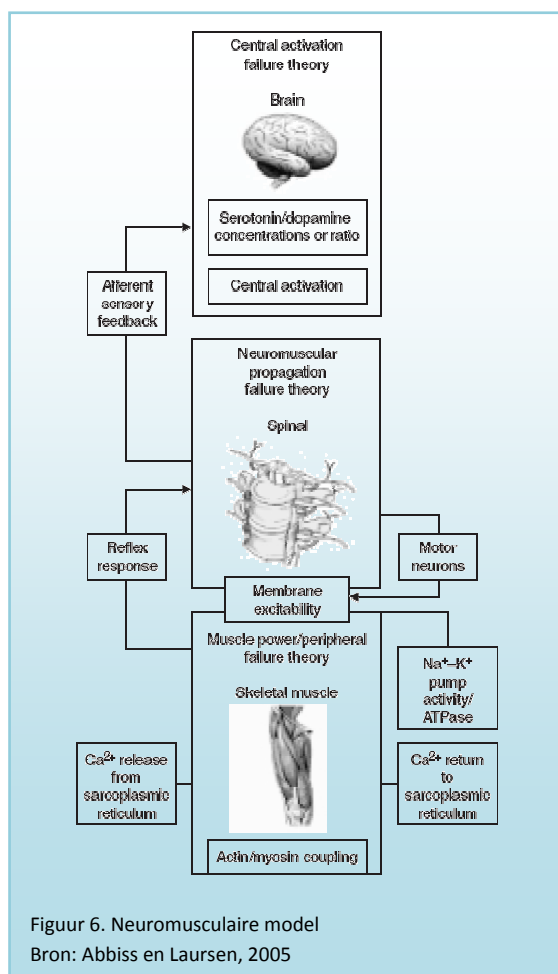
Energy supply/energy depletion model

In het energy supply/energy depletion model wordt het ontstaan van vermoeidheid verklaart door onvoldoende efficiënt vrijkomen van ATP voor de werkende spieren. Of de vermoeidheid zou het gevolg zijn van het vrijkomen van endogene substraten.⁴⁹

Naast deze verklaringen van perifere vermoeidheid zijn er ook modellen die meer aangrijpen op centrale vermoeidheid, zoals het neuromusculaire model en het psychologische/motivatatie model.

Neuromusculaire model

Het neuromusculaire model (zie figuur 6) is gebaseerd op de theorie dat de spieren een verminderde respons geven op elektrische stimulatie. Door deze verminderde respons vindt er geen excitatie/contractiekoppeling plaats. Het gevolg hiervan is dat het aanspannen van spieren minder wordt. De hersenen geven signalen via het ruggenmerg door aan motorneuronen. Deze motorneuronen beïnvloeden de membraanprikkelbaarheid met als gevolg een actiepotentiaal. De spier wordt dus aangestuurd vanuit de hersenen. Het neuromusculaire model gaat er vanuit dat er ergens in dat



⁴⁶ Mckenna et al., 2006

⁴⁷ Meeusen et al. 2006b; Meeusen en Piacintini 2003; Nybo en Secher 2004 allen uit Meeusen et al., 2007

⁴⁸ Abbiss en Laursen, 2005

⁴⁹ Noakes, 2000; Green, 1997; Shulman en Rothman, 2001 allen uit het artikel van Abbiss en Laursen, 2005

systeem een fout optreedt waardoor er bij stimulatie geen goede koppeling van actine- en myosinefilamenten plaatsvindt. De contractie lukt niet goed met als gevolg dat dit geïnterpreteerd wordt als vermoeidheid.

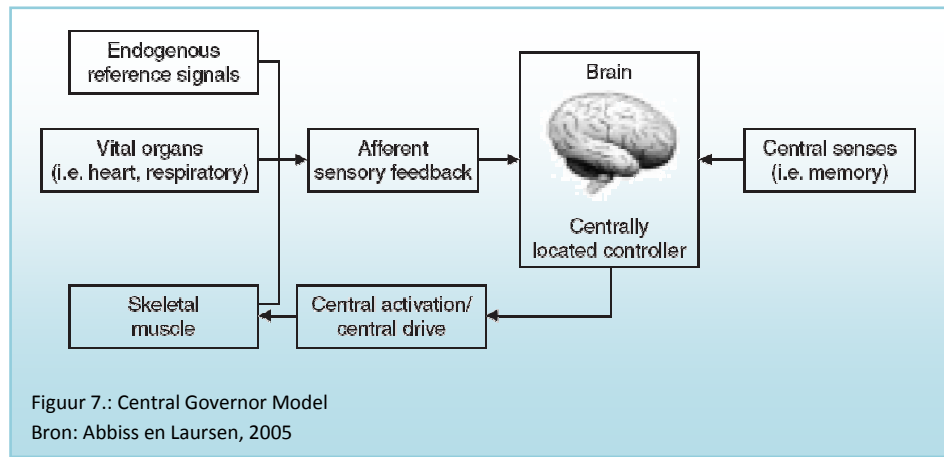
Alle perifere elementen worden uiteindelijk aangestuurd vanuit de hersenen en via het ruggenmerg. Er zijn dus meerdere momenten waarop een fout kan ontstaan.

Psychologische/ motivatiemodel

Het psychologische/motivatiemodel heeft te maken met wat de hersenen beïnvloedt om een bepaald signaal af te geven. Dit model beschrijft dat motivatie, interesse en enthousiasme invloed hebben op centrale activatie, aansturing van de spieren. De spieren geven afferente feedback naar de hersenen waar, onder invloed van motivatie, interesse en enthousiasme, de aansturing wordt aangepast. Dit betekent dat wanneer een persoon net slecht nieuws heeft ontvangen, de motivatie om iets te doen of te presteren sterk verminderd kan zijn. Hierdoor zou onbewust de aansturing van de spieren geremd worden. Het gevolg is dat de prestatie minder goed is dan verwacht. Andersom kan dit ook werken, namelijk wanneer er een positieve instelling en een hoge motivatie is kan er beter gepresteerd worden dan gedacht.⁵⁰

Central Governor Model

De meeste onderzoekers verwijzen naar het Central Governor Model (CGM) als verklaring voor vermoeidheid. Dit model werd voor het eerst beschreven door H.V. Ulmer in 1996.⁵¹ Hij stelde dat trainingsprestatie aangestuurd zou worden door een "governor" in het centrale zenuwstelsel (CZS) (zie figuur 7). In het CGM worden wisselingen in inspanning gecontroleerd door een feedback systeem. Hierin worden efferente signalen met infor-



matie over kracht, verplaatsing, tijd en spiermetabolisme teruggestuurd naar het centrale controlesysteem via afferente somatosensorische wegen. Deze informatie uit spieren en organen wordt in de hersenen verwerkt. Met behulp van het geheugen kunnen herkenbare handelingen (bewegingspatronen) zo efficiënt mogelijk worden aangepast. De hersenen geven dan efferente signalen af. Dit wordt centrale activatie of centrale aansturing genoemd. Hierdoor kan de prestatie verbeteren.⁵² Omdat op deze manier het juiste aantal motorunits wordt aangestuurd kan de juiste homeostase worden gehandhaafd zolang de inspanning plaatsvindt. Zo wordt voorkomen dat de vitale organen onvoldoende zuurstof krijgen en beschadigd raken.⁵³

Het CGM overkoepelt de andere modellen en is daardoor aannemelijk in een verklaring voor centrale vermoeidheid. Vanuit deze gegevens zijn onder andere Noakes et al. de werking van vermoeidheid verder gaan onderzoeken. Zo hebben ze bijvoorbeeld ontdekt dat zelfs bij de meest maximale inspanning er nog motorunits zijn die niet gebruikt worden.⁵⁴ Het CZS reguleert de aansturing van spieren om ervoor te zorgen dat homeostase gehandhaafd blijft en catastrofe voorkomen wordt. Er is dus sprake van feedforward. Daarnaast doen Noakes et al. nog een andere bijzondere uitspraak namelijk: *"Vermoeidheid is niet iets fysieks maar eerder een sensatie of emotie van een bewuste gewaarwording van een onbewust CZS systeem."*⁵⁵

⁵⁰ Abbiss en Laursen, 2005

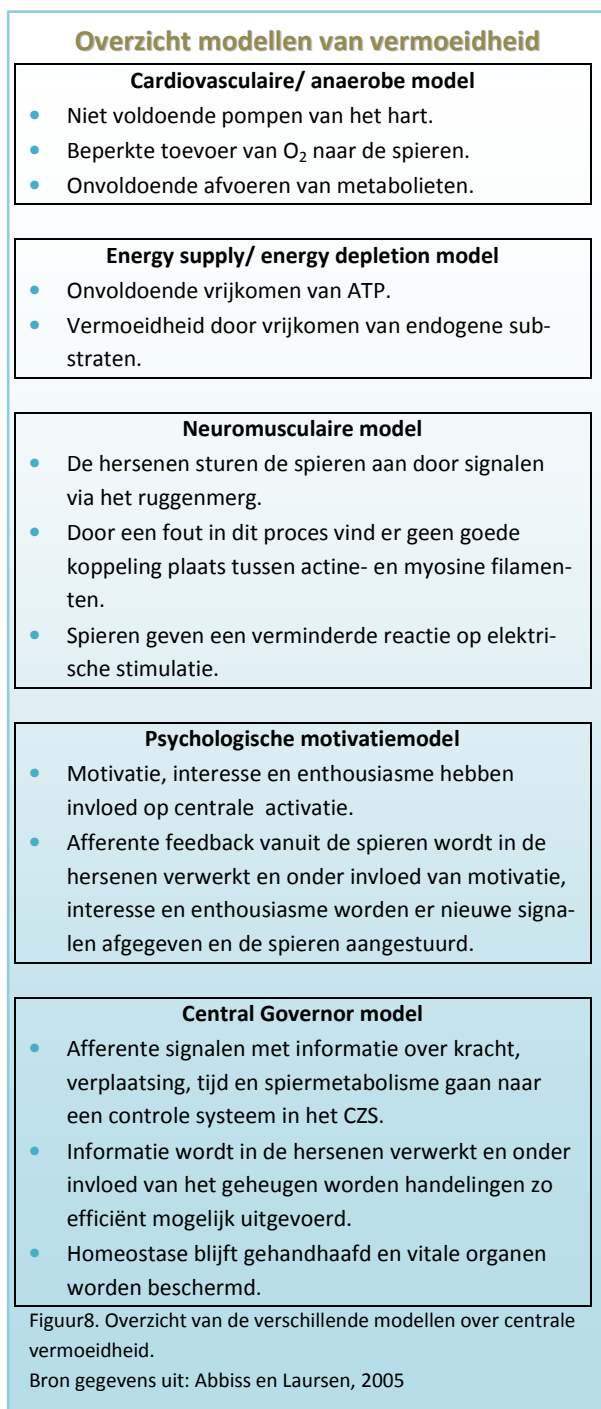
⁵¹ Uit Abbiss en Laursen, 2005

⁵² Ulmer 1996 uit Abbiss en Laursen, 2005

⁵³ Tucker et al, 2006 uit het onderzoek van Noakes, 2007

⁵⁴ Gandevia SC., 2001; St. Clair Gibsen et al., 2001; Ikai en Steinhaus, 1961 allen uit Noakes et al., 2004

⁵⁵ Noakes et al., 2004



Figuur 8 geeft een overzicht van alle hiervoor besproken modellen.

Het effect van Acanthopanax senticosus op vermoeidheid

Volgens Meeusen et al. is centrale vermoeidheid erop gebaseerd dat tijdens duurtraining de synthese en metabolisme van centrale-mono-amines (5-hydroxytryptamine (5HT= serotonine), dopamine

(DA) en noradrenaline (NA)) worden beïnvloed.⁵⁶ Er is al in 1987 door Newsholme et al. gesuggereerd dat langdurige inspanning tot gevolg heeft dat er verminderde motivatie en ongevoeligheid ontstaat. Een verhoogde activiteit van het serotonergische hersensysteem zou hier de oorzaak van zijn. Dit heeft namelijk een remmende werking op het aanzetten van motorunits.⁵⁷ Het serotoninesysteem is belangrijk voor stemming, emoties, slaap en eetlust. Het is ingebouwd in gedrag en fysieke functies.⁵⁸ Dit bevestigt de uitspraak van Noakes et al. dat vermoeidheid met emoties kan samenhangen.

Door training en oefenen vermindert de vrijlating van neurotransmitters, zoals serotonine, in verschillende nucleï van de hersenen.⁵⁹ Disregulatie hiervan zou de sleutelrol kunnen spelen in slechte adaptatie van stress door training, oefenen en het overtraining syndroom (OTS).⁶⁰ Rhim et al. deden onderzoek naar het effect van de serotonine concentratie op inspanning bij ratten. Zoals hiervoor al beschreven staat, is serotonine een belangrijke neurotransmitter die onder andere gedragsfuncties reguleert.^{61,62} Intensieve inspanning verhoogt de aanmaak van serotonine. Een verhoogde serotonine concentratie remt het inspanningsvermogen.^{63,64} Tryptophaan hydroxylase (TPH) katalyseert de aanmaak van serotonine.⁶⁵

Rhim et al. onderzochten in 2007 het effect van *Acanthopanax senticosus* (AS) op de serotoninesynthese en de expressie van TPH in de dorsale raphekernen van ratten tijdens inspanning. In dit onderzoek moesten ratten in een tredmolen lopen met een vastgestelde snelheid. Hierbij werden verschillende groepen gebruikt:

- Een controle groep die niet in de tredmolen hoefde te lopen;

⁵⁶ Meeusen et al., 2007

⁵⁷ Meeusen et al., 2007

⁵⁸ Meeusen 2006b uit Meeusen et al., 2007

⁵⁹ Meeusen, 1994, 1995, 1996, 1997 uit Meeusen et al., 2007

⁶⁰ Meeusen et al., 2007

⁶¹ Jacobs and Amitia, 1992, Strüder and Weicker, 2001 en Zhou et al., 2001 uit Rhim et al., 2007

⁶² Meeusen et al., 2007

⁶³ Blomstrand et al., 1988, Strüder and Weicker, 2001 uit Rhim et al., 2007

⁶⁴ Meeusen et al., 2007

⁶⁵ Singh and Corley, 1990, Gartside et al., 1992 uit Rhim et al., 2007

- Een controlegroep die wel verplicht was om te lopen;
- Drie groepen die een extract van AS op basis van water toegediend kregen in de buikholte, met concentraties van 10, 50 of 100mg;
- Een groep ratten die cafeïne ingespoten kreeg.

De ratten die stoffen ingespoten kregen, moesten ook verplicht lopen in de tredmolen. Uit dit onderzoek bleek dat AS de tijd tot uitputting, op een dosisafhankelijke manier, significant verlengt en dat cafeïne net zo effectief was. Er werd een significantiewaarde van $P < 0,05$ gehanteerd. In figuur 9. zijn de resultaten weergegeven in een staafdiagram. De tijd die de verschillende groepen hebben gelopen varieert:

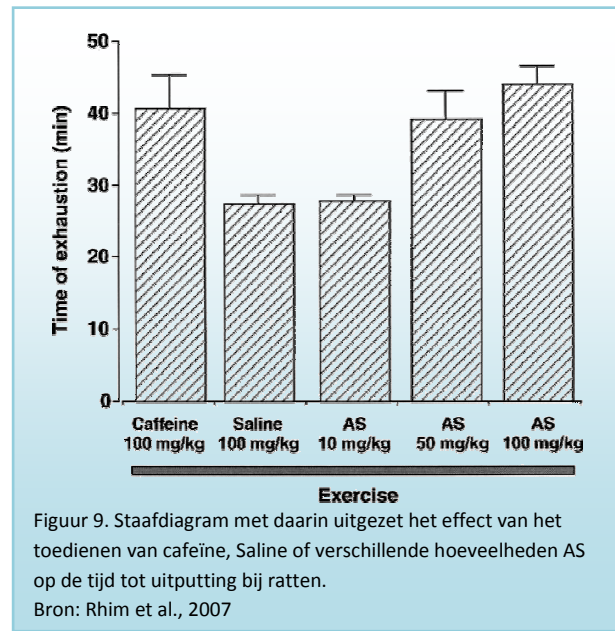
- trainingsgroep $27.41 \pm 1.10 \text{ min.}$;
- training en AS 10 mg, $27.21 \pm 0.74 \text{ min.}$;
- training en AS 50 mg, $39.25 \pm 3.71 \text{ min.}$;
- training en AS 100 mg, $44.10 \pm 2.44 \text{ min.}$;
- training en cafeïne, $40.08 \pm 6.85 \text{ min.}$

De resultaten worden door de onderzoekers als volgt verklaard. Inspanning van ratten op een tredmolen vergroot de synthese van serotonine en de expressie van TPH in de dorsale raphekernen. AS onderdrukt deze verhoging van serotonine en de expressie van TPH op een dosisafhankelijke manier. Hetzelfde geldt voor cafeïne. Er is bij dit onderzoek ook gekeken naar dosisfrequentie maar hiervan zijn de effecten niet significant.⁶⁶

Conclusie

Perifere vermoeidheid

Tot op heden heeft men alleen evidentie gevonden voor positieve eigenschappen van lactaat.⁶⁷ De productie van lactaat gaat de ophoping van protonen tegen en zorgt ervoor dat protonen de cel uit worden gevoerd. Zo wordt verzuring tegengegaan. Lactaat speelt daarnaast een belangrijke rol als energiebron.⁶⁸ Bovendien is lactaat erg belangrijk in de wondgenezing.⁶⁹



Figuur 9. Staafdiagram met daarin uitgezet het effect van het toedienen van cafeïne, Saline of verschillende hoeveelheden AS op de tijd tot uitputting bij ratten.

Bron: Rhim et al., 2007

Zuur (H^+) zorgt ervoor dat de prikkelbaarheid van de spier behouden blijft wanneer deze wordt gedepolariseerd door een hoge $[\text{K}^+]$.^{70,71}

Stimulatie van de Na^+/K^+ -pomp gaat krachtverlies door een hoge $[\text{K}^+]$, in gedepolariseerde spiervezels, tegen. Salbutamol, een β_2 -agonist, catecholamines, zoals adrenaline en noradrenaline en rCGRP zijn stoffen die de Na^+/K^+ -pomp stimuleren en hierdoor spiervermoeidheid tegengaan.⁷²

McKenna heeft aangetoond dat de Na^+/K^+ -pomp ook gestimuleerd kan worden bij mensen, door NAC. Dit heeft tot effect dat de vermoeidheid uitgesteld wordt.⁷³

Centrale vermoeidheid

Verschiedende modellen geven een verklaring voor centrale vermoeidheid. Het Central Governor Model overkoepelt verschillende andere modellen en geeft een uitgebreid beeld van het aansturingproces. Signalen vanuit het lichaam worden verwerkt en aangepast. Hierdoor worden bewegingen geoptimaliseerd, dit bespaart energie. Daarnaast zorgt het beschreven proces uit dit model ervoor dat vitale organen beschermt worden door middel van feedforward. Centrale vermoeidheid wordt beïnvloed door motivatie, interesse en enthousias-

⁶⁶ Rhim et al., 2007

⁶⁷ Faria et al., 2005

⁶⁸ Robergs et al., 2004

⁶⁹ Trabold et al., 2003 uit Philp et al., 2005

⁷⁰ Pedersen et al., 2004

⁷¹ Pedersen et al., 2005

⁷² Hansen et al., 2005

⁷³ McKenna et al., 2006

me.^{74,75} Het onderzoek van Rhim et al. heeft wetenschappelijk aangetoond dat, door toedienen van een extract van *Acantophanax senticosus* bij ratten, de vermoeidheid op centraal niveau uitgesteld kan worden. Hoe groter de dosis des te langer de inspanning gehandhaafd kon worden. Caffeïne had in dit onderzoek hetzelfde effect als AS.⁷⁶

Antwoord op de vraagstelling

Vraagstelling in dit artikel was:

“Wat zijn de mogelijkheden om perifere en/of centrale vermoeidheid tegen te gaan tijdens inspanning bij gezonde mensen?”

Er zijn mogelijkheden om perifere vermoeidheid en centrale vermoeidheid tegen te gaan, zowel door het toedienen van stoffen als door het aanpassen van het lichaam zelf door training. Perifere en centrale vermoeidheid zijn aan elkaar gerelateerd, het één vindt niet plaats zonder het ander.

Discussie

Het onderzoek is in de meeste gevallen op ratten uitgevoerd. Hoewel het onderzoek van Hansen et al., Pedersen et al., 2004 en 2005 en Rhim et al. alle goed gestandaardiseerd zijn, kunnen hier nog geen conclusies aan worden verbonden voor de mens. Het voordeel van ratten is dat ze onder exact dezelfde omstandigheden gefokt kunnen worden.

De onderzoeken van Hansen et al., Pedersen et al., 2004 en 2005 en Rhim et al., zijn daarnaast ook nog in vitro uitgevoerd. Het is niet bekend hoe de resultaten zijn als het onderzoek op levende ratten of mensen wordt uitgevoerd.

Hoewel het onderzoek van McKenna goed is opgezet, is het uitgevoerd op maar acht deelnemers. Om meer waarde te kunnen hechten aan de uitkomst zouden er meer deelnemers nodig zijn. Het onderzoek geeft echter wel een duidelijke indicatie.

Het toedienen van stoffen om vermoeidheid tegen te gaan wordt al gebruikt in de sportwereld, een voorbeeld hiervan is salbutamol, beter bekend als

Ventolin. Deze stof staat al op de dopinglijst en wordt niet getolereerd in de sportwereld. Een uitzondering hierop is tenzij er een medische noodzaak is, dan mag Ventolin middels inhalatie gebruikt worden. De werking van salbutamol is door het onderzoek van Hansen verduidelijkt.

In het onderzoek van Rhim et al., wordt een extract van het kruid *Acantophanax senticosus* gebruikt. Het is echter niet duidelijk welke stof in dit extract de remmende werking op het serotoninegehalte heeft.

De ratten uit het onderzoek van Rhim et al. werden direct na de inspanning, volgens de hiervoor bestaande richtlijnen, dood gemaakt. Hierdoor zijn de effecten van AS op lange termijn niet bekend.

Mensen met depressiviteit hebben vaak een laag serotoninegehalte. Het is dus de vraag of bij mensen, bij wie dit gehalte verlaagd wordt door bijvoorbeeld AS, ook depressie optreedt. Daarnaast moet er uitgezocht worden of het ethisch verantwoord is om dit op mensen toe te passen.

Er zijn veel onderdelen uit het CGM en andere modellen die nog niet verklaard zijn.

Nabeschouwing

Tussen centrale en perifere vermoeidheid is geen absolute grens te onderscheiden. Het zijn processen die niet zonder elkaar plaatsvinden. Het aansturen van motorunits (perifeer) zou niet gaan zonder signalen vanuit de hersenen (centraal). Het onderscheid tussen centrale en perifere vermoeidheid is alleen van didactisch belang, om zo het algehele proces van vermoeidheid te verduidelijken.

Naar aanleiding van de discussie stellen wij onze conclusie bij. Ons literatuuronderzoek heeft voornamelijk onderzoeken opgeleverd die zijn toegepast op ratten en in vitro zijn uitgevoerd.^{77,78,79,80}

De vraagstelling gaat echter over gezonde mensen die een inspanning leveren. Het onderzoek dat wel is toegepast op mensen (McKenna et al.⁸¹) omvatte maar acht proefpersonen. Om betere conclusies te kunnen trekken moet er eerst onderzocht worden

⁷⁴ Abbiss en Laursen, 2005

⁷⁵ Noakes et al., 2004

⁷⁶ Rhim et al., 2007

⁷⁷ Pedersen et al., 2004

⁷⁸ Pedersen et al., 2005

⁷⁹ Hansen et al., 2005

⁸⁰ Rhim et al., 2007

⁸¹ McKenna et al., 2006

welke effecten de verschillende toegepaste stoffen op mensen hebben en wat de bijwerkingen zijn. Vervolgens moet het onderzoek worden uitgebreid met een grotere testgroep.

Daarnaast is de conclusie, met betrekking tot centrale vermoeidheid, grotendeels gebaseerd op modellen die nog niet wetenschappelijk verklaard zijn. Wel is het CGM zeer waardevol om te gebruiken in een onderzoeksopzet. Het is een model waarop hypothesen gebouwd kunnen worden. Hopelijk wordt dit model in de toekomst volledig verklaart.

Stoffen toedienen bij sporters, voor prestatieverbetering, is niet toegestaan in verband met de dopingwet. Misschien is het wel mogelijk om het lichaam zo te trainen dat de processen die de vermoeidheid remmen, geoptimaliseerd worden. In de toekomst is het toedienen van stoffen misschien wel mogelijk bij aandoeningen, waarvan onderzocht is hoe ze zijn ontstaan en welke relatie ze hebben met vermoeidheid. Het zou mooi zijn als dit soort aandoeningen op deze manier behandeld kunnen worden.

Het blijft nog de vraag in hoeverre vermoeidheid tegengegaan moet worden. Het is per slot van rekening ook een waarschuwingssignaal van het lichaam om catastrofes, zoals onbalans in de homeostase en spierschade, te voorkomen. Hier moet eerst verder onderzoek naar worden gedaan. Er is altijd een reserve aan motor-units en ATP beschikbaar als iemand zich maximaal heeft gegeven. Waardoor wordt het signaal om te stoppen al zo vroeg afgegeven? Welke functie heeft dit? Al met al voldoende vragen om in de toekomst te beantwoorden door middel van nader onderzoek op mensen met grotere populaties en goede controlegroepen.

Dankwoord

Met dank aan Wim Burgerhout, fysioloog, werkzaam aan Hogeschool Utrecht, die ons goed op weg heeft geholpen en begeleid heeft in de ingewikkelde chemie.

Literatuurlijst

- **Abbiss, C.R.; Laursen, P.B.,** *Models to Explain Fatigue during Prolonged Endurance Cycling*, *Sports medicine*, Vol. 35; p. 865-898, 2005
- **Allen, D.; Westerblad, H.,** *Lactic Acid -- The Latest Performance-Enhancing Drug*, *Science*, Vol. 305; p. 1112-1113, 20 August 2004
- **Burgerhout, W.G.,** *Afscheid van melkzuur (deel 1)*, Sportgericht nr. 4-5 jaargang 61, 2007
- **Burgerhout, W.G.,** *Afscheid van melkzuur (deel 2)*, Sportgericht nr.6 jaargang 61, 2007
- **Burgerhout, W.G.,** *Afscheid van melkzuur (deel 3)*, Sportgericht nr.1 jaargang 62, 2008
- **Clausen, T.; Overgaard, K.; Nielsen, O.B.,** *Evidence that the Na⁺-K leak/pump ratio contributes to the difference in endurance between fast- and slow-twitch muscles*, *Acta Physiol. Scand.*, Vol 180; p. 209-216, 2004
- **Faria, E.W.; Parker, D.L.; Faria, I.E.,** *The science of cycling. Physiology and training, part 1*, *Sports Medicine*, vol. 35; p. 285-312, 2005
- **Hansen, A.K.; Clausen, T.C.; Nielsen, O.B.,** *Effects of lactic acid and catecholamines on contractility in fast-twitch muscles exposed to hyperkalemia*, *The American Journal of Physiology - Cell Physiology*, vol. 289; p. 104-112, 2 March 2005
- **Jubeau, M.; Zory, R.; Gondin, J.; Martin, A.; Maffiuletti, N.A.,** *Effect of electrostimulation training–detraining on neuromuscular fatigue mechanisms*, *Neuroscience Letters*; Vol. 424; p. 41-46, August 2007.
- **McKenna, M.J.; Medved, I.; Goodman, C.A.; Brown, M.J.; Bjorksten, A.R.; Murphy, K.T.; Petersen, A.C.; Sostaric, S.; Gong, X.,** *N-acetylcysteine attenuates the decline in muscle Na⁺, K⁺-pump activity and delays fatigue during prolonged exercise in humans*, *The Journal of Physiology* 2006; vol. 576; p. 279-288, 13 July 2006
- **Meeusen R.; Watson, P.; Hasegawa, H.; Roelands, B.; Piacentini, M.F.,** *Brain neurotransmitters in fatigue and overtraining*, *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism formerly Canadian Journal of Applied Physiology*; vol. 32,p.857-864, 5 February 2007.

- **Noakes, T.D.**, *The Central Governor Model of Exercise Regulation Applied to the Marathon*, Sports Med., vol. 37; p. 374-377, 2007
- **Noakes, T.D.; St Clair Gibson, A.; Lambert, E.V.**, *From catastrophe to complexity: a novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans*, British Journal of Sports Medicine, vol. 38; p. 511-514, 2004
- **Pedersen, T.H.; Paoli, de, F.; Nielsen, O.B.**, *Increased excitability of acidified skeletal muscle: role of chloride conductance*, Journal of general physiology, vol. 125; p. 237-246, Denmark February 2005
- **Pedersen, T.H.; Nielsen, O.B.; Lamb, G.D.; Stephenson, D.G.**, *Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle*, Science, vol. 20.; p. 1144-1147, August 2004
- **Philp, A.; Macdonald, A.L.; Watt, P.W.**, *Lactate - a signal coordinating cell and systemic function*, The Journal of Experimental Biology, vol. 208; p. 4561-4575, 31 October 2005
- **Roberts, R.A.; Ghiasvand, F.; Parker, D.**, *Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis*, American Journal of Physiology, vol. 287; p. 502-516, September 2004
- **Rhim, Y.T.; Kim, H.; Yoon, S.J.; Kim, S.S.; Chang, H.K.; Lee, T.H.; Lee, H.H.; Shin, M.C.; Shin, M.S.; Kim, C.J.**, *Effect of Acanthopanax senticosus on 5-hydroxytryptamine synthesis and tryptophan hydroxylase expression in the dorsal raphe of exercised rats*, Journal of Ethnopharmacology, vol. 114; p. 38-43, 2007